

UNIVERSITE DE GENEVE

Département de pédiatrie et génétique

Clinique de pédiatrie

FACULTE DE MEDECINE

Professeur P. E. FERRIER

Calcifications surrénaliennes et infection à cytomégalovirus dans la première enfance

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Danielle MAGNIN

de

MONTRICHER (Vaud)

Thèse N° 3362

GENEVE

Editions Médecine et Hygiène

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITE DE GENEVE

Département de pédiatrie et génétique

Clinique de pédiatrie

FACULTE DE MEDECINE

Professeur P. E. FERRIER

Calcifications surrénaliennes et infection à cytomégalovirus dans la première enfance

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Danielle MAGNIN

de

MONTRICHER (Vaud)

Thèse N° 3362

GENEVE

Editions Médecine et Hygiène

1973

La Faculté de médecine, sur le préavis du professeur Pierre E. Ferrier, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 25 juillet 1973

Le doyen:
William Geisendorf

Thèse No 3362



Je remercie le professeur Ferrier qui m'a beaucoup aidée dans l'élaboration de cette thèse.

Je remercie Mademoiselle Rochat sa secrétaire de son travail de dactylographie.

A MA MERE

Département de pédiatrie et génétique, Faculté de médecine, Université de Genève

Calcifications surrénaliennes et infection à cytomégalo­virus dans la première enfance

DANIELLE MAGNIN

Reçu le 17 janvier 1973

Les calcifications surrénaliennes chez le nourrisson et le jeune enfant sont suffisamment rares pour que nous ayons jugé bon de rapporter le cas d'un enfant de 2 ans, en bonne santé, trouvé fortuitement porteur d'importants dépôts calcaires dans une surrénale.

Présentation du cas

Stéphane S., garçon né le 18 août 1969, 15 jours après le terme présumé, à la suite de deux provocations, est le 2e enfant d'une mère Rhésus négative. La grossesse a été bien supportée. Peu avant l'accouchement, on notait chez la mère un test de Coombs indirect positif à 1/16. L'accouchement dura 10 h, sans complications, en céphalique. Le score d'Apgar était de 9 après 5 min, chez un enfant de 3,64 kg pour 50 cm, mature, bien conformé, sans œdème mais avec des pétéchies diffuses et un cordon ictérique. Le foie dépassait de 3 cm le rebord costal et la rate était palpable (pôle inférieur). Le sang du cordon ombilical révéla que le sang de l'enfant appartenait au groupe Rhésus positif et que le test de Coombs était positif. Au 1er jour de vie, le taux d'hémoglobine de l'enfant était de 22,5 g/100 ml et l'hématocrite de 65%. Le lendemain, ces valeurs étaient tombées à 16,7 g/100 ml et 49% respectivement, malgré une première transfusion de sang. La bilirubine totale, suivie régulièrement, ne dépassera pas 208 mg/l grâce à deux exsanguino-transfusions: 900 ml de sang hépariné frais le jour de la naissance et 1000 ml le surlendemain. On ne note pas de complications et l'enfant sort de la Maternité le 9e jour ayant repris son poids de naissance; le foie dépasse alors le rebord costal de deux travers de doigt et la rate d'un travers de doigt; l'enfant n'est plus ictérique et les pétéchies ont disparu; le taux d'hémoglobine est de 15,2 g/100 ml. Le 22 sept., lors d'un contrôle à 5 semaines, l'hémoglobine étant descendue à 9,2 g/100 ml, on prescrit du fer.

Devant la persistance de l'anémie, l'enfant est hospitalisé; il est alors âgé de 8 semaines. A l'entrée il est afebrile, on ne note pas d'adénopathies, le foie et la rate sont toujours bien palpables. Une radiographie du thorax est interprétée comme normale; cependant, on s'apercevra plus tard qu'en fait déjà à cet âge, des calcifications étaient visibles au niveau de la surrénale droite. Les examens de laboratoire montrent une hémoglobine à 8,7 g/100 ml, un hématocrite à 29%, des réticulocytes à 100‰ et des plaquettes à 320 000/mm³; le fer sérique est à 0,79 mg/l et la capacité de fixation à 4,74 mg/l. La bilirubine ne s'élève pas au-dessus de 7,8 mg/l pendant le séjour (6,5 ml/l directe). Les phosphatases alcalines et transaminases sont normales, de même que la céphaline cholestérol. Les leucocytes sont au nombre de 10 200 avec 58% de lymphocytes dont quelques-uns atypiques; les érythrocytes montrent une anisocytose et polychromasie; l'électrophorèse des protéines plasmatiques est normale à part une discrète

élévation des α_2 -globulines; le dosage de l'hémoglobine fœtale, de l'hémoglobine A2 et de la glucose-6-phosphate-déshydrogénase seront dans les limites de la norme; la moelle osseuse montre une prédominance lympho-monocytaire de type viral et une érythro-poïèse intense. La réaction de Bordet-Wassermann et la réaction VDRL sont négatives. La sérologie pour le cytomégalovirus (selon la méthode de fixation du complément), qui était négative le 15 oct. 1969, devient positive à 1/8 le 20 nov., et le virus est isolé des urines à la même période; le sédiment urinaire par contre ne montre pas les cellules à inclusions typiques. A noter que chez la mère, la recherche du virus dans les urines a été négative, la sérologie elle étant positive à 1/32. Entre temps, l'anémie s'est lentement corrigée et l'enfant est rentré chez lui.

Il a été suivi régulièrement et a présenté des affections banales: infections des voies respiratoires supérieures, rougeole, phimosis avec circoncision. Le foie et la rate restaient augmentés lors des contrôles, la formule sanguine était satisfaisante. Il est réhospitalisé à l'occasion d'un épisode de faux-croup à l'âge de 2 ans. Son poids est de 12,4 kg (percentile 25-50), sa taille 84 cm (percentile 10). On ne note pas de pigmentation cutanée anormale, le pénis est normal, sans hypospadias, et les testicules sont dans les bourses (Fig. 1). Une radiographie du thorax montre des plages pulmonaires normales et permet de voir des calcifications dans la région de la surrénale droite, calcifications qui sont encore mieux visibles sur l'abdomen à vide de face (Fig. 3) et sur le profil (Fig. 2). Ces calcifications sont finement granulaires, multiples, et ont l'air réparties dans une surrénale de forme et de taille normale; on ne note pas, d'autre part, sur ces clichés, d'altérations des espaces interpédonculaires, ni d'écartement costal. A l'urographie intraveineuse, il n'y a pas de compression ni de déplacement du rein droit. L'examen de la fonction surrénalienne indique un cycle du cortisol conservé (taux sanguin de cortisol 15,8 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ à 8 h, et 11,7 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ à 17 h), et une bonne réponse à l'ACTH (7,5 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ de cortisol avant et 19 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ après 30 min).

A l'âge de 32 mois, l'enfant est en bonne santé; son poids est de 14 kg (percentile 50), sa taille de 90 cm (percentile 10), son tour de tête de 48,5 cm. Il ne présente plus d'hépatosplénomégalie. Il parle bien et son développement est satisfaisant. Il a bien réagi lors d'épisodes fébriles (varicelle, etc.) et lors d'une brûlure à l'épaule. Il a été vacciné sans complication.

Discussion

1. Fréquence des calcifications surrénaliennes asymptomatiques chez les enfants

Ainsi que le soulignent CAFFEY [6], JARVIS et SEAMAN [17], et STEVENSON et coll. [34], la découverte de calcifications surrénaliennes chez des enfants est presque toujours une découverte radiologique fortuite, la radiographie n'ayant pas été prise dans le but d'examiner les surrénales. La fréquence réelle des calcifications surrénaliennes asymptomatiques chez les enfants est donc inconnue. CAFFEY [6] qualifie la trouvaille «d'occasionnelle», et si JARVIS et SEAMAN [17] ont pu récolter 19 observations radiologiques de calcifications surrénaliennes chez des enfants (sans troubles surrénaux), c'est qu'ils avaient accès au matériel accumulé pendant des années dans un des plus grands centres pédiatriques américains. La découverte chez des enfants en bonne santé est donc peu fréquente. Une étude déjà ancienne donne quelques renseignements sur la fréquence des calcifications surrénaliennes découvertes lors d'autopsies consécutives d'enfants, renseignements qui

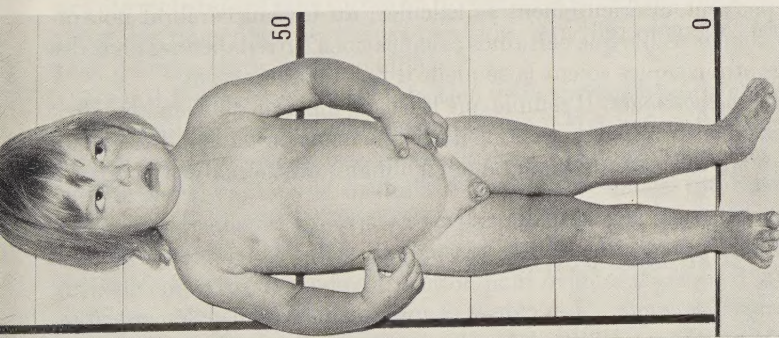


Fig. 1.

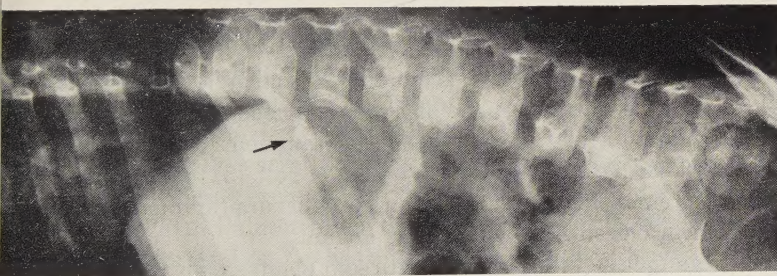


Fig. 2.

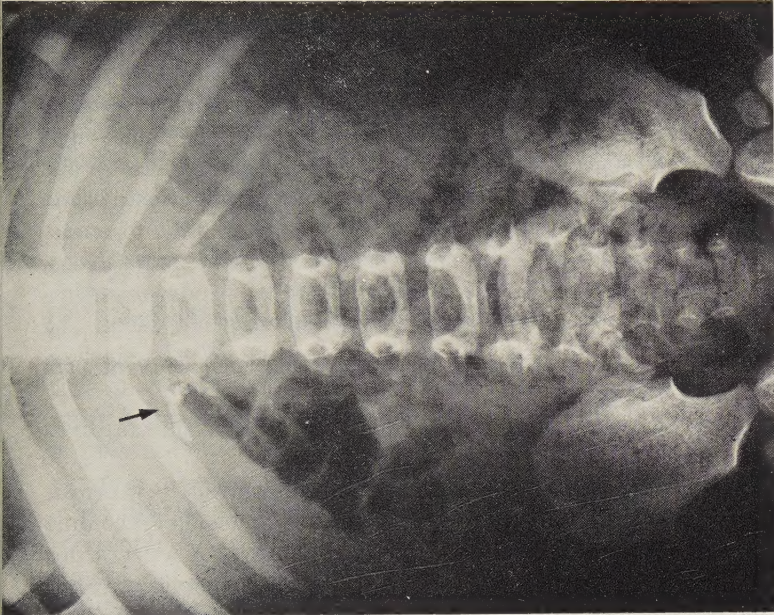


Fig. 3.

Fig. 1. Stéphanie S. à l'âge de 2 ans. Noter l'état eutrophique, l'absence de pigmentation excessive (mamelons, scrotum) et les organes génitaux externes normaux.

Fig. 2. Radiographie de profil. Projection des calcifications au niveau de la 11^e côte.

Fig. 3. Sur cette radiographie à vide de l'abdomen de face, les calcifications surrénaliennes droites sont bien visibles, finement granulaires, dessinant une surrénale d'aspect normal.

n'ont évidemment pas la même signification que des observations radiologiques faites chez des individus vivants et bien portants. SNELLING et ERB [31], examinant le matériel provenant de 3637 autopsies consécutives de nourrissons et d'enfants, ont trouvé des hémorragies surrénaliennes dans 43 cas (1,19%). Dans 8 de ces cas, des calcifications surrénaliennes accompagnaient l'hémorragie de la glande (0,2% du total des autopsies). Outre qu'elle indique une basse fréquence des calcifications surrénaliennes, cette étude suggère une relation avec l'hémorragie.

2. Etiologies possibles des calcifications surrénaliennes chez l'enfant

Les causes, hypothétiques et réelles, de ces calcifications peuvent être ordonnées en quatre grands groupes:

1. *Hémorragies*, essentiellement néonatales [34], mais parfois plus tardives en cas de traumatisme ou de brûlures.

2. *Tumeurs bénignes et malignes* de la cortico- et médullosurrénale; le neuroblastome est l'une des tumeurs les plus fréquentes de l'enfant et elle est connue pour sa tendance à se calcifier; parmi les tumeurs plus rares, on a décrit des calcifications dans des phéochromocytomes et dans des adénomes et carcinomes surrénaliens associés à des syndromes de Cushing ou de virilisation [2, 30].

3. *Infections*. La tuberculose calcifiée des surrénales avec maladie d'Addison est pratiquement limitée à l'adulte. L'enfant addisonien ne présente pas de calcifications dans ses surrénales. La septicémie à méningocoque est la source d'hémorragies multiples, surrénaliennes notamment (syndrome de Waterhouse-Friderichsen). Cependant, STEVENSON et coll. [34] réexaminant radiologiquement 21 enfants ayant survécu à un tel purpura fulminans n'ont retrouvé des calcifications surrénaliennes chez aucun.

Le virus cytomégalique et *Toxoplasma gondii* sont connus pour causer des lésions qui peuvent ultérieurement se calcifier, au niveau cérébral notamment. Il est donc possible que certaines calcifications surrénaliennes chez des enfants asymptomatiques soient la séquelle d'une telle infection.

4. *Maladies métaboliques*. Il semble que le cas de maladie de Niemann-Pick avec calcifications surrénaliennes dont il est fait mention dans la littérature [1] fût en fait un exemple de maladie de Wolman (xanthomatose familiale) [39].

3. Etiologies possibles chez l'enfant Stéphane S.

1. *Hémorragie néonatale*. — Les causes et mécanismes habituellement invoqués tels qu'accouchement difficile, prolongé, par le siège notamment [9, 11, 16, 17, 18], avec des variations de pression dans la veine cave inférieure favorisant les hémorragies dans la surrénale droite, ne semblent pas devoir

être retenus ici. La prématurité, associée à des déficits de la crase sanguine plus marqués que chez le nouveau-né à terme [8, 15] n'a pas joué de rôle non plus. Il faut retenir par contre que l'enfant a présenté à la naissance des pétéchiies et un ictère hémolytique (érythroblastose fœtale), une hépatosplénomégalie et une infection prouvée à cytomégalovirus. En outre, l'ictère a rendu nécessaire le recours à deux exsanguino-transfusions.

2. *Infection à cytomégalovirus.* Elle est classiquement caractérisée, chez le nouveau-né, par: une hépatite (avec trouble de la synthèse des facteurs de coagulation, déjà normalement déficiente chez le nouveau-né), un ictère, une splénomégalie et des pétéchiies cutanées. La tendance hémorragique est nette [7, 12, 22]: en plus des pétéchiies, on peut observer des hématémèses, du mélaena, des hématuries. La thrombocytopénie est la règle (diminution de la thrombocytopoïèse, séquestration des plaquettes dans la grosse rate, existence d'anticorps anti-plaquettes et coagulopathie de consommation). Dans la présente observation, malheureusement, les thrombocytes n'ont pas été comptés malgré la présence de nombreuses pétéchiies.

En 1950, WYATT [40] a étudié la distribution viscérale du cytomégalovirus (ou plutôt des cellules à inclusions) dans l'infection généralisée (64 enfants); il note une atteinte surrénalienne dans 6 cas, soit près de 10%. Plus tard, d'autres auteurs ont encore trouvé des cellules semblables dans la surrénale: chez un garçon leucémique, décédé d'une pneumonie fulminante à cytomégalovirus [24], chez un enfant de 22 mois qui avait présenté une anémie hémolytique autoimmune [41], chez un nourrisson décédé au 93^e jour d'une cytomégalie généralisée [29]. En outre, le virus a pu être isolé des surrénales d'un nouveau-né décédé d'une maladie à inclusions cytomégaliques généralisées et sa concentration dans le tissu surrénalien semblait être analogue à celle du tissu cérébral nécrotique [24]. L'infection surrénalienne est donc possible, mais l'affinité du cytomégalovirus pour la surrénale n'est pas extrêmement forte: il est des cas d'infection généralisée où les cellules à inclusions ont été recherchées sans succès au niveau de la surrénale, alors qu'elles étaient présentes dans d'autres tissus: parotide, rein [36], poumon, foie, rein [21], foie, poumon, rate, ganglion [35].

Il est difficile de savoir si l'infection de la surrénale par le cytomégalovirus peut entraîner des calcifications; en fait seul MÉGEVAND [25] décrit, dans un cas de maladie généralisée des inclusions cytomégaliques, de volumineux dépôts calcaires dans la médulla des deux surrénales, qu'il attribue à une thrombose veineuse préexistante; par ailleurs, il n'y avait pas de cellules à inclusions dans la surrénale dans ce cas. Dans le cas rapporté ici, il serait utile de connaître le mode d'infection pour évaluer le risque d'atteinte surrénalienne.

Le passage transplacentaire du cytomégalovirus est possible; on s'attendrait cependant si c'était le cas à avoir une sérologie positive dès le début et peut-être des signes cliniques plus graves avec une perturbation du développement psychomoteur ultérieur [4, 21, 22].

24]. Il est vrai que certains auteurs ont décrit des cas atypiques, bénins [3, 5, 12, 32, 33], ne se manifestant que par une thrombocytopénie et des phénomènes hémorragiques et hémolytiques. Il est possible que la gravité de la maladie chez le nouveau-né soit fonction de la durée de l'infection intra-utérine [27].

L'infection iatrogène par le sang des donneurs est une autre possibilité: il s'agissait en effet de sang hépariné frais; la sérologie et la virurie sont devenues positives 13 semaines après l'exsanguino-transfusion, soit dans les délais habituellement reconnus pour le syndrome dit de post-perfusion [19]. Celui-ci simule souvent une mononucléose infectieuse; il se manifeste par de la fièvre, une splénomégalie, une hépatite de type obstructif; on trouve des lymphocytes atypiques dans le sang circulant mais les tests d'agglutination hétérophile restent négatifs; il a été décrit le plus souvent 2 à 7 semaines après des opérations avec circulation extracorporelle. Après des transfusions intra-utérines ou exsanguino-transfusions, l'infection à cytomégalovirus a également été décrite et elle était caractérisée par une anémie hémolytique [12] ainsi que par un ictère persistant avec élément obstructif [23].

L'infection naturelle par inhalation ou ingestion est aussi possible vu l'ubiquité du virus et la fréquence de ce mode d'infection pendant la première année [28, 38]. Ces infections sont le plus souvent asymptomatiques; parfois les tests hépatiques sont perturbés chez des enfants qui paraissent normaux mais excrètent des virus [14]. Des anémies hémolytiques auto-immunes ont également été décrites dans ce type d'infection [41]. Chez les enfants les plus jeunes, on observe une hémolyse à début brusque, évoluant vers une guérison précoce et complète, les immunoglobulines étant normales; ceci est en opposition avec l'hémolyse survenant chez les enfants plus âgés, où complication et mortalité sont élevées, avec défaut d'immunoglobulines du type IgA surtout.

Chez le présent patient, la part de l'érythroblastose et du cytomégalovirus est difficile à déterminer: à 8 semaines, il souffrait d'une anémie modérée de début apparemment insidieux et qui s'est guérie spontanément; cette anémie s'observe souvent chez des nourrissons exsanguino-transfusés pour incompatibilité Rhésus, après quelques semaines. Les tests hépatiques étaient normaux et l'hépatosplénomégalie pouvait être attribuée à l'érythroblastose sans qu'il soit nécessaire de faire intervenir le cytomégalovirus. Enfin, il était afebrile, n'avait plus de pétéchies; sur le frottis, il n'y avait que quelques lymphocytes atypiques. A 32 mois, l'enfant était en parfaite santé. Cette évolution favorable n'exclut pas le diagnostic d'infection généralisée à cytomégalovirus; d'après l'étude de BERENBERG et NANKERVIS [3], les séquelles neurologiques sont celles qui sont le plus à craindre dans la cytomégalovirose néonatale, mais si elles sont absentes, le pronostic est favorable.

3. *Autres étiologies.* L'évolution, l'aspect radiologique des surrénales et les valeurs biologiques obtenues chez cet enfant excluent pratiquement la possibilité d'une tumeur, soit du type neuroblastome ou ganglioneurome, soit du type adénome ou carcinome surrénalien, soit encore du type phéochromocytome. Une maladie de Wolman évoluerait moins favorablement [20].

Conclusion

Les calcifications surrénales droites, découvertes chez cet enfant de 2 ans, déjà présentes à 2 mois, ne peuvent être attribuées de façon catégo-

rique à une étiologie précise. L'hémorragie néonatale dans la surrénale, en raison des troubles probables de la coagulation à ce moment-là, est une possibilité. Le cytomégalo-virus, apporté peut-être par l'exsanguino-transfusion, a pu favoriser une hémorragie ou infecter directement la surrénale, mais ceci est impossible à affirmer sans l'histologie ou la culture du tissu surrénalien.

Le pronostic est bon: les calcifications sont unilatérales, il n'y a pas d'insuffisance surrénalienne latente révélée par le test à l'ACTH ni manifeste lors d'états de stress (fièvre, brûlure), donc pas de nécessité de suppléance hormonale, du moins pour le temps présent. Une certaine prudence est nécessaire, cependant, l'insuffisance surrénalienne pouvant se révéler tardivement et brutalement [26].

Résumé

Un jeune garçon ayant présenté une érythroblastose nécessitant deux exsanguino-transfusions à la naissance et une infection à cytomégalo-virus d'apparence bénigne, a développé des calcifications surrénaliennes droites, visibles dès l'âge de 2 mois. Dans la recherche d'une pathogénèse, une hémorragie surrénalienne est une possibilité. Le cytomégalo-virus, favorisant une tendance hémorragique (thrombocytopénie, atteinte hépatique) ou infectant directement la surrénale a pu jouer un rôle étiologique.

Zusammenfassung

Es wird ein kleiner Knabe beschrieben, der im Alter von 2 Monaten im Röntgenbild eine asymptomatische Verkalkung der rechten Nebenniere zeigte. Bei der Geburt hatte er wegen Erythroblastose zwei Austauschtransfusionen benötigt, und kurz nachher wurde bei ihm eine Zytomegalieinfektion nachgewiesen. Die Ätiologie dieser Verkalkung wird diskutiert: Eine Blutgerinnungsstörung mit Blutung in die Nebenniere ist nicht auszuschliessen. Der Zytomegalievirus könnte eine ursächliche Rolle spielen durch Förderung der Blutungsneigung oder durch direkte Infizierung der Nebenniere, mit Nekrose und anschliessender Verkalkung.

Summary

Case report of a 32-month old boy who was born at term with a petechial rash and erythroblastosis due to Rh incompatibility (positive Coombs). Birth weight 3.64 kg, length 50 cm. Rising serum bilirubin during the first week of life necessitated two exchange-transfusions. At 3 months of age, cytomegalovirus was recovered from the urine and the complement fixation test was found to be positive at 1/8. When the child was re-admitted for a respiratory infection at 2 years of age, roentgenogram revealed the presence of calcifications in the right adrenal gland. Retrospective examinations of films

taken at 2 months of age demonstrated that the calcifications were already beginning to appear at that age. There was no evidence of adrenal insufficiency and the child was doing well at 32 months. This case suggests that cytomegalovirus may sometimes be responsible for the asymptomatic adrenal calcifications which are discovered occasionally on radiographs of a child obtained for another reason.

1. ALEXANDER W. S.: Niemann-Pick disease; report of case showing calcifications in adrenal glands. *N.Z. med. J.* 45, 43 (1946).
2. BERDON W. E. et BAKER D. H.: Radiographic findings in adrenal disease in infants and children. Adrenal hemorrhage. Wolman's familial xanthomatosis with adrenal tumors. *N.Y. St. J. Med.* 69, 2773 (1969).
3. BERENBERG W. et NANKERVIS G.: Long-term follow-up of cytomegalic inclusion disease of infancy. *Pediatrics* 46, 403 (1970).
4. FIRDSONG McL., SMITH D. E., MITCHELL F. N. et COREY J. H.: Generalized cytomegalic inclusion disease in newborn infants. *J. Amer. med. Ass.* 162, 1305 (1956).
5. BIRNBAUM G., LYNCH J. I., MARGILETH A. M., LONERGAN W. M. et SEVER J. L.: Cytomegalovirus infections in newborn infants. *J. Pediat.* 75, 789 (1969).
6. CAFFEY J.: *Pediatric X-ray Diagnosis*, 5th edition. Year Book Medical Publishers, Inc., Chicago 1967.
7. CARLSTRÖM F. et JALLING B.: Cytomegalovirus infection in different groups of pediatrics patients. *Acta paediat. scand.* 59, 303 (1970).
8. CHESSELLS J. M. et WIGGLESWORTH J. S.: Secondary haemorrhagic disease of the newborn. *Arch. Dis. Childh.* 45, 538 (1970).
9. CODACCIONI J. C., BOYER J., OLIVER C. et PETROS H.: Calcifications surrénales idiopathiques. Etude d'un cas et revue de la littérature. *Ann. Endocr. (Paris)* 31, 879 (1970).
10. DAURELLE G., SMITH G. F. et RIEMER W.: Periventricular calcification and cytomegalic inclusion disease in newborn infant. *J. Amer. med. Ass.* 167, 989 (1958).
11. DUMONT M.: Les hémorragies surrénales chez le nouveau-né. *Presse méd.* 67, 126 (1959).
12. EMMANUEL I. et KENNY G. E.: Cytomegalic infection disease of infancy. *Pediatrics* 38, 957 (1966).
13. GUYTON T. B., EHRLICH F., BLANC W. A. et BECKER M. H.: New observations in generalized cytomegalic inclusion disease of the newborn. *New Engl. J. Med.* 257, 803 (1957).
14. HANSHAW J. B., BETTS R. F., SIMON G. et BOYNTON R. C.: Acquired cytomegalovirus infection. Association with hepatomegaly and abnormal liver function tests. *New Engl. J. Med.* 272, 602 (1965).
15. HATHAWAY W. E.: Coagulation problem in the newborn infant. *Pediat. Clin. N. Amer.* 17, 929 (1970).
16. HILL E. E. et WILLIAMS J. A.: Massive adrenal haemorrhage in the newborn. *Arch. Dis. Childh.* 34, 178 (1959).
17. JARVIS J. L. et SEAMAN W. B.: Idiopathic adrenal calcification in infants and children. *Amer. J. Roentgenol.* 82, 510 (1959).
18. KLINGENBERG A.: Zur massiven Nebennierenblutung des Neugeborenen. *Schweiz. med. Wschr.* 100, 417 (1970).
19. LANG D. J., SCOLNICK E. M. et WILLERSON J. T.: Association of cytomegalic infection with the postperfusion syndrome. *New Engl. J. Med.* 278, 1147 (1968).
20. MARSHALL W. C., OCKENDEN B. G., FOSBROOKE A. S. et CUMINGS J. N.: Wolman's disease. *Arch. Dis. Childh.* 44, 331 (1969).

21. McALLISTER R. M., WRIGHT H. T. et TASEM W. M.: Cytomegalic inclusion disease in newborn twins. *J. Pediat.* 64, 278 (1964).
22. McCRAKEN G. H., SHINEFIELD H. R., COBB K., RAUSEN A. R., DISCHE M. R. et EICHENWALD H. F.: Congenital cytomegalic inclusion disease. *Amer. J. Dis. Child.* 117, 522 (1969).
23. McENERY G. et STERN H.: Cytomegalovirus infection in early infancy. Five atypical cases. *Arch. Dis. Childh.* 45, 669 (1970).
24. MEDEARIS D. N.: Observations concerning human cytomegalovirus infection and disease. *Bull. Johns Hopk. Hosp.* 114, 181 (1964).
25. MÉGEVAND A.: Embryopathie cérébrale dans un cas de maladie généralisée des inclusions cytomégaliqques. *Ann. paediat. (Basel)* 201, 410 (1963).
26. MINDER W. H.: Akute Nebenniereninsuffizienz bei einem zweijährigen Knaben infolge doppelseitiger Nebennierenverkalkung. *Ann. paediat. (Basel)* 182, 218 (1954).
27. MONIF F. R. G., EGAN E. A., HELD B. et EITZMAN D. V.: The correlation of maternal cytomegalovirus infection during varying stages in gestation with neonatal involvement. *J. Pediat.* 80, 17 (1972).
28. NUMAZAKI Y., YANO N., MORIZUKA T. et coll.: Primary infection with human cytomegalovirus: virus isolation from healthy infants and pregnant women. *Amer. J. Epidem.* 91, 410 (1970).
29. SACKETT G. L. et FORD M. M.: Cytomegalic inclusion disease with calcification outlining the cerebral ventricles. *Amer. J. Roentgenol.* 76, 512 (1956).
30. SAMUEL E.: Calcification in suprarenal neoplasms. *Brit. J. Radiol.* 21, 139 (1948).
31. SNELLING C. E. et ERB I. H.: Hemorrhage and subsequent calcification of the suprarenal. *J. Pediat.* 6, 22 (1935).
32. STARR J. G., BART R. D. et GOLD E.: Inapparent congenital cytomegalovirus infection. Clinical and epidemiological characteristics in early infancy. *New Engl. J. Med.* 282, 1075 (1970).
33. STERN H. et TUCKER S. M.: Cytomegalovirus infection in the newborn and in early childhood. Three atypical cases. *Lancet* 1965/II, 1268.
34. STEVENSON H., MACGREGOR A. M. et CONNELLY P.: Calcification of the adrenal glands in young children. A report of three cases with a review of the literature. *Arch. Dis. Childh.* 36, 316 (1961).
35. STULBERG C. S., ZUELZER W. W., PAGE R. H. et coll.: Cytomegalovirus infections with reference to isolations from lymph nodes and blood. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* 123, 976 (1966).
36. VIHŒN L. T., DUC T. V., AICARDI J. et coll.: Association de toxoplasmose congénitale et de cytomégalie chez le nourrisson: étude de deux observations anatomo-cliniques. *Arch. franç. Pédiat.* 27, 511 (1970).
37. WANG N. S., HUANG S. N. et THURLBECK W. M.: Combined pneumocystis carinii and cytomegalovirus infection. *Arch. Path.* 90, 529 (1970).
38. WELLER T. H.: The cytomegaloviruses: ubiquitous agents with protean clinical manifestations. *New Engl. J. Med.* 285, 203 et 267 (1971).
39. WOLMAN M., STERK V. V., GATT S. et FRENKEL M.: Primary familial xanthomatosis with involvement and calcification of the adrenals. Report of two more cases in siblings of a previously described infant. *Pediatrics* 28, 742 (1961).
40. WYATT J. P., SAXTON J., LEE R. S. et PINKERTON H.: Generalized cytomegalic inclusion disease. *J. Pediat.* 36, 271 (1950).
41. ZUELZER W. W., MASTRANGELO R., STULBERG C. S. et coll.: Autoimmune hemolytic anemia. Natural history and viral-immunologic interactions in childhood. *Amer. J. Med.* 49, 80 (1970).

